I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīs zāles ir pakļautas papildu uzraudzībai. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zeydovio 10 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 10 mg glepaglutīda (glepaglutidum, acetāta veidā) 0,5 ml šķīdumā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums ar pH līmeni 6,5–7,5 un osmolalitāti 200–380 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zeydovio ir indicēts pieaugušo ar īsās zarnas sindromu (ĪZS) ārstēšanai. Pēc perioda, kurā pēc operācijas notikusi zarnu adaptācija, pacientu stāvoklim jābūt stabilam.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk tāda medicīnas speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze ĪZS ārstēšanā.

Zeydovio terapiju nedrīkst uzsākt, kamēr nav pamatots uzskatīt, ka pacienta stāvoklis ir stabils pēc zarnu adaptācijas perioda un kamēr nav optimizēts pacienta parenterālais šķidruma un uztura atbalsts. Turklāt pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic visas resnās zarnas kolonoskopija un augšējā kuņģa un zarnu trakta endoskopija (vai alternatīva attēldiagnostikas izmeklēšana), vajadzības gadījumā izņemot polipus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā glepaglutīda deva ir 10 mg, ko ievada divas reizes nedēļā.

Ārstēšanas efektivitāte jāizvērtē pēc 6 mēnešiem. Ja pēc šiem 6 mēnešiem nav panākts vispārējs uzlabojums, jāapsver pāreja uz alternatīvu ārstēšanu vai ārstēšanas ar GLP-2 analogu pārtraukšana kopumā.

Pacientiem, kuri ir atraduši no parenterālās barošanas, ieteicams turpināt ārstēšanu.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, Zeydovio jāievada pēc iespējas ātrāk, bet nākamā deva jāievada parastajā plānotajā dienā. Divas devas nedrīkst ievadīt vienā dienā.

Ārstēšanas uzraudzība
Klīniskajā novērtējumā jāņem vērā individuālie ārstēšanas mērķi un pacienta vēlmes. Visiem pacientiem efektivitāte un drošums rūpīgi un nepārtraukti jāuzrauga saskaņā ar klīniskās ārstēšanas vadlīnijām. Ārstēšanas ar glepaglutīdu laikā rūpīgi jāuzrauga pacienta ķermeņa masa un uztura stāvoklis, lai nodrošinātu atbilstošu uztura atbalstu.

Pirmajos 2 gados pēc ārstēšanas uzsākšanas reizi gadā ieteicams veikt kontroles kolonoskopiju un augšējo endoskopiju (vai alternatīvu attēldiagnostikas izmeklējumu), bet pēc tam – vismaz ik pēc 5 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana
Glepaglutīda lietošanas pārtraukšana var izraisīt šķidruma un elektrolītu līdzsvara traucējumus. Pacientiem, kuri pārtrauc glepaglutīda lietošanu, ieteicams kontrolēt šķidruma un elektrolītu līdzsvaru (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšana ar glepaglutīdu jāpārtrauc, ja nav panākts vispārējs pacienta stāvokļa uzlabojums.

Gados vecāki cilvēki
Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem). Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Ārstējot šos pacientus ar glepaglutīdu, jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zarnu mazspēja
Pacientiem, kuri ārstēšanas ar glepaglutīdu laikā sasniedz enterālo autonomiju, devas pielāgošana nav nepieciešama. Ir pieejami ierobežoti klīniskie dati par glepaglutīda lietošanas uzsākšanu ĪZS pacientiem ar zarnu mazspēju.

Pediatriskā populācija
Glepaglutīda drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam līdz šim nav pierādīti. Dati nav pieejami.

<u>Lietošanas veids</u>

Tikai subkutānai lietošanai.

Zeydovio jāievada divas reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā, ievērojot 3–4 dienu intervālu starp devām un izmantojot vienas devas pildspalvveida pilnšļirci.

Zeydovio jāievada subkutāni vēdera vai augšstilba apvidū, izmantojot pildspalvveida pilnšļirci. Ieteicams mainīt injekcijas vietas izvēlētajā ievadīšanas apvidū (augšstilbā vai vēderā).

Informāciju par rīcību ar zālēm pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Norādījumus par zāļu lietošanu skatīt lietošanas instrukcijas beigās sadaļā “Lietošanas norādījumi”.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīvs vai iespējams ļaundabīgs audzējs.

Pacienti, kuriem pēdējo piecu gadu laikā ir bijuši ļaundabīgi audzēji kuņģa un zarnu traktā, tostarp aknu un žults izvades sistēmā un aizkuņģa dziedzerī.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kolorektāli jaunveidojumi
Uzsākot ārstēšanu ar glepaglutīdu, ir jāveic kolonoskopija ar polipu izņemšanu. Pirmajos 2 gados pēc ārstēšanas uzsākšanas kolonoskopiju ieteicams veikt reizi gadā, bet pēc tam – vismaz ik pēc 5 gadiem. Individuāli jāizvērtē, vai ir nepieciešama biežāka novērošana, ņemot vērā pacienta īpatnības un blakusslimības. Skatīt arī 5.1. apakšpunktu. Ja tiek konstatēts polips, ieteicams ievērot spēkā esošās vadlīnijas par turpmāko polipu novērošanu. Ļaundabīga procesa gadījumā ārstēšana ar glepaglutīdu ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kuņģa un tievās zarnas jaunveidojumi
Klīniskajos pētījumos ar glikagonam līdzīgā peptīda-2 (GLP-2) analogiem ir ziņots par kuņģa un tievās zarnas polipiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ, uzsākot ārstēšanu ar glepaglutīdu, kā arī reizi gadā pirmajos 2 ārstēšanas gados un pēc tam vismaz ik pēc 5 gadiem ieteicams veikt augšējā kuņģa un zarnu trakta endoskopiju vai citu attēldiagnostikas izmeklējumu. Ja tiek konstatēts polips, tas ir jāizņem. Kuņģa un zarnu trakta ļaundabīga procesa gadījumā ārstēšana ar glepaglutīdu ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zarnu stenoze un/vai obstrukcija
Klīniskajos pētījumos ar glepaglutīdu ir ziņots par zarnu stenozi un/vai obstrukciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem attīstās zarnu stenoze un/vai obstrukcija, ieteicams uz laiku pārtraukt glepaglutīda lietošanu. Glepaglutīda lietošanu var atsākt, kad obstrukcijas simptomi izzūd, ja tas ir klīniski indicēts. Atkārtotas zarnu stenozes un/vai stomas obstrukcijas gadījumā atkārtoti jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu ar glepaglutīdu.

Žultspūšļa un žultsceļu slimības
Klīniskajos pētījumos ar GLP-2 analogiem ir ziņots par holecistītu, holangītu (skatīt 4.8. apakšpunktu) un holelitāzi. Ieteicams kontrolēt aknu un žultspūšļa funkciju. Ja tiek konstatētas klīniski nozīmīgas izmaiņas, ieteicams veikt turpmāku izmeklēšanu, tostarp žultspūšļa un/vai žultsceļu attēldiagnostiku, un atkārtoti jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu ar glepaglutīdu.

Aizkuņģa dziedzera slimība
Klīniskajos pētījumos ar glepaglutīdu ir ziņots par pankreatītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pankreatīta gadījumā atkārtoti jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu.

Šķidruma un elektrolītu līdzsvara traucējumi
Lai izvairītos no šķidruma pārslodzes vai dehidratācijas, pacientiem, kuri lieto glepaglutīdu, nepieciešama rūpīga parenterālā atbalsta pielāgošana. Visas ārstēšanas laikā rūpīgi jāuzrauga elektrolītu līdzsvars un šķidruma daudzums, it īpaši ārstēšanas sākumā un pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Klīniskajos pētījumos ar glepaglutīdu ir ziņots par šķidruma pārslodzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, īpaši pacienti ar sirds un asinsvadu slimībām (piemēram, sirds mazspēju un hipertensiju), jāuzrauga, lai konstatētu šķidruma pārslodzi, un viņi jābrīdina sazināties ar ārstu, ja pēkšņi palielinās ķermeņa masa, parādās sejas pietūkums, pietūkst potītes un/vai parādās aizdusa. Ja rodas klīniski nozīmīga šķidruma pārslodze, parenterālais atbalsts jāpielāgo.

Dehidratācija
Pacienti ar ĪZS ir pakļauti dehidratācijas riskam, kas var izraisīt akūtu nieru mazspēju. Pacientiem, kuri saņem glepaglutīdu, parenterālais atbalsts ir rūpīgi jāsamazina, un to nedrīkst pārtraukt pēkšņi. Pēc parenterālā atbalsta samazināšanas jāizvērtē pacienta šķidruma daudzums un pēc nepieciešamības jāveic atbilstoša pielāgošana.

Ārstēšanas pārtraukšana
Ārstēšanas ar glepaglutīdu pārtraukšana var izraisīt šķidruma un elektrolītu līdzsvara traucējumus. Pacientiem, kuri pārtrauc ārstēšanu ar glepaglutīdu, ieteicams kontrolēt šķidruma un elektrolītu līdzsvaru.

Vienlaikus lietotās zāles
Pacienti, kuri saņem vienlaikus lietojamas perorālas zāles, kuru deva ir jātitrē vai kurām ir šaurs terapeitiskais indekss, rūpīgi jāuzrauga iespējami pastiprinātas uzsūkšanās dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskie mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Pamatojoties uz glepaglutīda farmakodinamisko iedarbību, pastāv iespējama vienlaikus perorāli lietotu zāļu pastiprināta uzsūkšanās. Ieteicams pastiprināt klīnisko un/vai laboratorisko uzraudzību zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss vai kuru lietošanai nepieciešama klīniska uzraudzība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par glepaglutīda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no glepaglutīda lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai glepaglutīds/metabolīti izdalās ar cilvēka pienā.

Glepaglutīds vai tā metabolīti netika konstatēti 4 dienas vecu žurku mātīšu mazuļu asinīs, ja žurku mātītes saņēma glepaglutīdu.

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Zeydovio lietošanas barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Dati par glepaglutīda ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Par dzīvniekiem iegūtie dati neuzrāda fertilitātes traucējumus.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zeydovio neietekmē vai tikai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības dilstošā secībā ir reakcijas injekcijas vietā (61 %), kuņģa un zarnu trakta stomas komplikācijas (32,3 %, pamatojoties uz datiem par pacientiem ar stomu), sāpes vēderā (30,9 %), slikta dūša (22 %), šķidruma aizture/šķidruma pārslodze (17,1 %), vemšana (14,6 %) un vēdera izplešanās (12,2 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ar glepaglutīda lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas iegūtas trijos 3. fāzes klīniskajos pētījumos (divos ar placebo kontrolētos pētījumos ar paralēlām grupām un vienā atklātā pētījumā ar vienu ārstēšanas grupu), ir norādītas turpmāk tabulā. Šajos pētījumos 123 ĪZS pacientiem vecumā no 18 līdz 82 gadiem tika ievadīts glepaglutīds 10 mg reizi nedēļā vai divas reizes nedēļā līdz pat 4,5 gadiem.

Nevēlamās blakusparādības turpmāk ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijai, kas definēta šādi:
Ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības ir norādītas smaguma pakāpes dilstošā secībā.

1. tabula: Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Ļoti bieži**	**Bieži**	**Retāk**
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība*	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Šķidruma aizture/šķidruma pārslodze*		
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vemšana Vēdera sāpes Vēdera izplešanās Slikta dūša	Zarnu stenoze un/vai obstrukcija* Pankreatīts Kolorektāls polips Kuņģa polipi Aizcietējums	Divpadsmitpirkstu zarnas polips
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		Holecistīts	Holangīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā*		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Kuņģa un zarnu trakta stomas komplikācijas*		

* skatīt turpmāk sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināta jutība
Klīniskajos pētījumos ar glepaglutīdu 9,8 % pacientu tika ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kā paaugstināta jutība, izsitumi injekcijas vietā, nātrene injekcijas vietā un eritematozi izsitumi. Lielākā daļa reakciju bija vieglas, lokalizētas un īslaicīgas. Trīs gadījumi, iespējams, liecināja par ģeneralizētu paaugstinātas jutības reakciju pret glepaglutīdu, bet neviens no tiem neliecināja par anafilaksi vai smagu ādas nevēlamu blakusparādību (SCAR – severe cutaneous adverse reaction).

Šķidruma aizture/šķidruma pārslodze
Ar šķidruma aizturi vai šķidruma pārslodzi saistītas nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos radās 17,1 % pacientu. Šīs reakcijas ietvēra perifēro tūsku, hipervolēmiju, šķidruma aizturi un ģeneralizētu tūsku.

Zarnu stenoze un/vai obstrukcija
Ar zarnu stenozi un/vai obstrukciju saistītas nevēlamās blakusparādības radās 8,9 % pacientu. Šie gadījumi ietvēra zarnu obstrukciju, zarnu stenozi, tievās zarnas obstrukciju un subileusu.

Reakcijas injekcijas vietā
Reakcijas injekcijas vietā tika ziņotas 61 % pacientu, kuri saņēma glepaglutīdu. Šīs reakcijas ietvēra tādus simptomus kā sacietējums injekcijas vietā, zilumi vai hematoma injekcijas vietā, eritēma injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, parestēzija injekcijas vietā, pietūkums injekcijas vietā, izsitumi injekcijas vietā un nieze injekcijas vietā. Reakcijas injekcijas vietā kopumā bija vieglas.

Stomas komplikācijas
Stomas komplikācijas tika ziņotas 32,3 % pacientu, kuri tika ārstēti ar glepaglutīdu un kuriem bija stoma. Aptuveni 14 % gadījumu tas izraisīja ķirurģisku iejaukšanos. Visbiežāk ziņotā stomas vietas komplikācija bija viegla līdz mērena stomas galiņa tūska/palielināšanās. Citas stomas vietas komplikācijas bija eritēma, asiņošana, čūlu veidošanās, infekcija, kairinājums un sāpes.

Imunogenitāte

Antivielas pret zālēm (ADA – anti-drug antibodies) tika konstatētas kopumā 88 % pacientu, kuri tika ārstēti ar glepaglutīdu. ADA (sastopamības biežums un titri) sasniedza maksimālo līmeni pēc 12–24 ārstēšanas nedēļām, kam sekoja samazināšanās tendence, turpinot ārstēšanu ar glepaglutīdu. Līdzīgi tika novērots, ka ADA, kas krusteniski reaģēja ar cilvēka GLP-2 un tika konstatētas 26 % pacientu, laika gaitā izzuda, turpinot ārstēšanu ar glepaglutīdu.

Ārstēšanas laikā līdz 4,5 gadiem netika konstatēta klīniski nozīmīga ADA ietekme uz glepaglutīda farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmu.

4.9. Pārdozēšana

Maksimālā glepaglutīda deva, kas pētīta klīniskās izstrādes laikā, bija 96 mg vienas subkutāni ievadītas devas veidā veseliem pētījuma dalībniekiem. Maksimālā glepaglutīda deva pacientiem bija 20 mg dienā, ko 14 dienas ievadīja subkutāni. Negaidītas sistēmiskas nevēlamās blakusparādības netika novērotas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16AX26

Darbības mehānisms

Glepaglutīds ir ilgstošas darbības GLP-2 analogs. Glepaglutīds sastāv no 39 aminoskābēm. Glepaglutīdu injicējot subkutāni, tas zemādas audos veido depo, no kura izdalās glepaglutīds un tā divi galvenie metabolīti (abi farmakoloģiski aktīvi GLP-2 agonisti).

GLP-2 ir peptīds, ko izdala L šūnas, kas galvenokārt atrodas distālajā līkumainajā zarnā un resnajā zarnā. GLP-2 piemīt intestinotrofiskas īpašības, un ir zināms, ka tas palielina zarnu un vārtu vēnas asins plūsmu, inhibē kuņģa skābes sekrēciju un zarnu motilitāti. Neklīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka glepaglutīds veicina augšanu, izraisot palielinātu zarnu gļotādas biezumu un garumu. Klīniskajā 2. fāzes pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar ĪZS, glepaglutīds palielināja zarnu epitēlija augstumu un kriptu dziļumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Funkcionālos *in vitro* testos glepaglutīds ir augstas afinitātes GLP-2 receptoru agonists, kura aktivitāte pret receptoru ir pikomolārā diapazonā. Glepaglutīda agonistisko aktivitāti apstiprina *in vivo* dati, kas liecina par būtisku tievās zarnas masas un garuma palielināšanos dažādām dzīvnieku sugām un dažādās dozēšanas shēmās.

Pamatojoties uz darbības mehānismu un trofisko ietekmi uz zarnu gļotādu, šķiet, ka pastāv risks veicināt tievās zarnas un/vai resnās zarnas jaunveidojumu attīstību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Uzsūkšanās zarnās
Glepaglutīda spēju uzlabot uzsūkšanos zarnās pētīja 18 pieaugušiem pacientiem ar ĪZS (13 pacientiem ar zarnu mazspēju un 5 pacientiem ar zarnu nepietiekamību), lietojot 0,1, 1 un 10 mg dienas devas (N = 12 katrā devas grupā) 21 dienu ilgā, krusteniskā, dubultmaskētā, viena centra devu diapazona noteikšanas pētījumā.

Otrajā pētījumā (EASE-4) glepaglutīda ietekme uz uzsūkšanos zarnās tika novērtēta pēc 24 nedēļām, lietojot glepaglutīdu 10 mg devā vienu reizi nedēļā 10 pacientiem ar ĪZS (8 pacientiem ar zarnu mazspēju un 2 pacientiem ar zarnu nepietiekamību).

Abos pētījumos tika konstatēts klīniski nozīmīgs zarnu uzsūkšanas spējas palielinājums (tostarp mitrās masas, enerģijas un elektrolītu uzsūkšanās) lietojot 1 mg vienu reizi dienā (VD), 10 mg VD un 10 mg vienu reizi nedēļā (VN). EASE-4 pētījumā vidējās standartnovirzes (SN) izmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz 24. nedēļai mitrās masas uzsūkšanās gadījumā bija 398,4 (581,6) g/dienā, bet enerģijas uzsūkšanās gadījumā – 1037,7 (1182,2) kJ/dienā. Zarnu uzsūkšanas spējas parametri abos pētījumos palielinājās līdzīgā veidā.

Zarnu epitēlijs
Pētījumā EASE-1 tika noteikts citrulīna līmenis plazmā, kas ir GLP-2 receptoru aktivācijas un enterocītu masas biomarķieris. Pēc 24 ārstēšanas nedēļām glepaglutīda devas grupās salīdzinājumā ar placebo tika novērota no devas atkarīga citrulīna līmeņa plazmā paaugstināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni.

Sirds elektrofizioloģija
Lietojot glepaglutīdu devā, kas 10 reizes pārsniedz ieteicamo devu, QT intervāls nepagarinājās klīniski nozīmīgā mērā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums EASE-1
Glepaglutīda 10 mg efektivitāte un drošums, lietojot divas reizes nedēļā (DN) vai vienu reizi nedēļā (VN), tika novērtēts 24 nedēļas ilgā, dubultmaskētā, randomizētā, daudzcentru, ar placebo kontrolētā trīs ārstēšanas grupu pētījumā (EASE-1 pētījumā), kurā piedalījās 106 pacienti ar ĪZS (randomizācijas attiecība 1:1:1), kuriem bija nepieciešams parenterālais atbalsts (PA) un kuru stāvoklis bija stabils, un kuriem PA bija nepieciešams vismaz 3 dienas nedēļā.

Pacientu populācijas vidējais vecums bija 55 gadi (diapazons no 20 līdz 82 gadiem), 25 pacienti bija vecāki par 65 gadiem, 4 pacienti bija vecāki par 75 gadiem, un 53,8 % pacientu bija sievietes. Stoma bija 55 % (58/106) pacientu. PA tilpums laika gaitā kopumā samazinājās visās trīs ārstēšanas grupās, uzrādot izteiktu devas un atbildes reakcijas saistību, proti, lielāks samazinājums tika panākts, biežāk lietojot glepaglutīdu. Lietojot glepaglutīdu 10 mg DN, pēc 24 nedēļām salīdzinājumā ar placebo tika konstatēts statistiski nozīmīgs PA tilpuma samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni (2. tabula un 1. attēls).

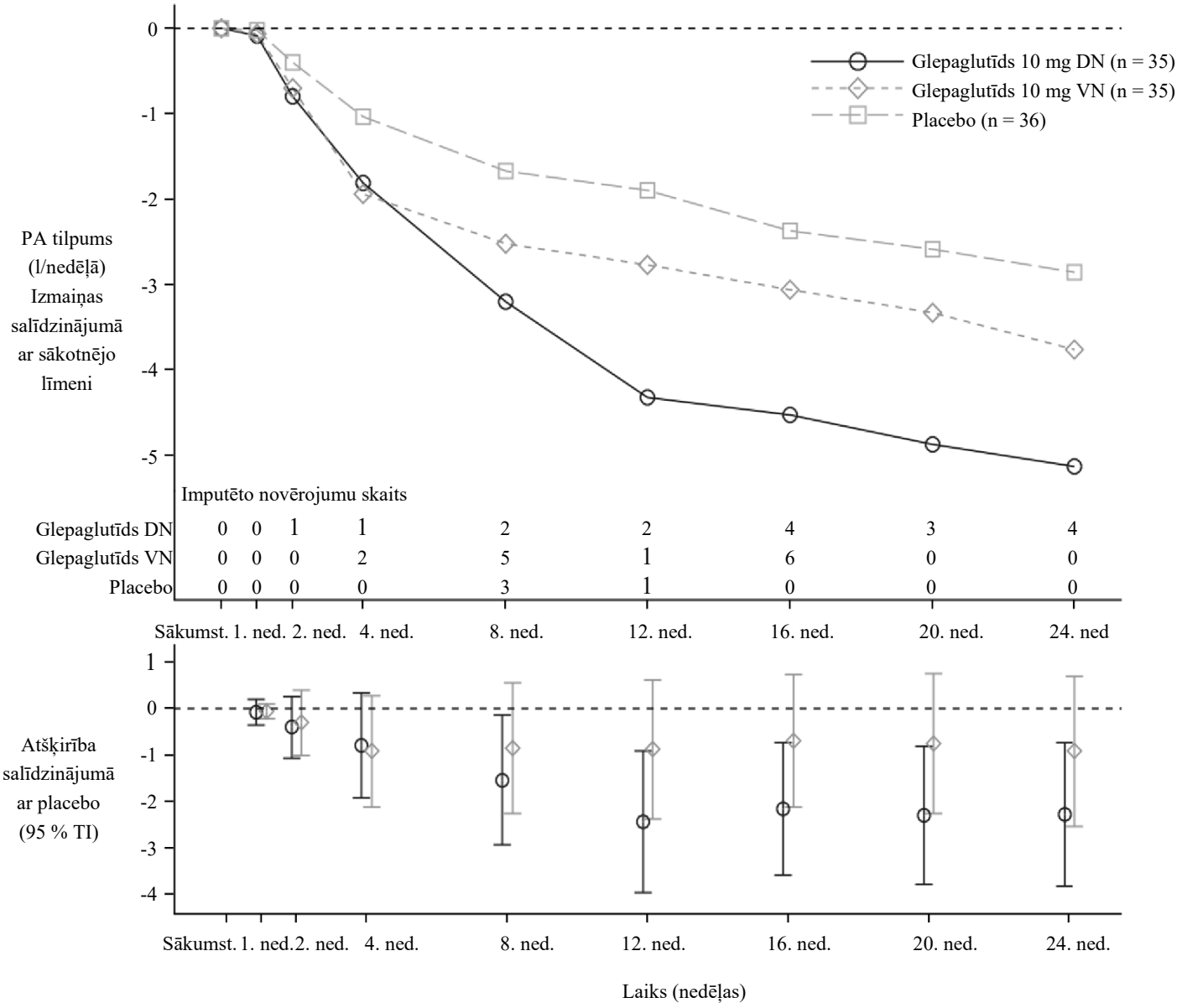
24. nedēļā kopumā 9 pacienti bija atraduši no parenterālā atbalsta: 5 pacienti (14 %) DN grupā un 4 pacienti (11 %) VN grupā, salīdzinot ar nevienu pacientu placebo grupā.

Glepaglutīda 10 mg lietošana VN nav ieteicamā dozēšanas shēma.

2. tabula: EASE-1 pētījuma rezultāti 24. nedēļā

Mērķa kritērijs	**Glepaglutīds DN (N = 35)**	**Placebo (N = 36)**	**Atšķirība DN placebo [95 % TI] p vērtība**
PA tilpuma izmaiņas (l/nedēļā)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8; -0,7] p=0,0039
Pacienti, kuriem iknedēļas PA tilpums (%) samazinājās vismaz par 20 %[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3; 48,9] p=0,0243
Pacienti, kuriem PA nepieciešamība samazinājās par vairāk nekā 1 dienu (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4; 51,0] p=0,0043

***** NS: statistiski nenozīmīgs



Saīsinājumi: DN: divas reizes nedēļā; VN: vienu reizi nedēļā; N: pacientu skaits pilnās analīzes kopā; KA: kopijas atsauce; DI: daudzkārtēja imputācija; PA: parenterālais atbalsts.
Piezīmes: MMRM modelī kā faktori ir iekļauta ārstēšanas grupa, vizīte, stratifikācijas faktors un ārstēšanas un vizītes mijiedarbība, bet kā kovariāts – PA tilpuma (l/nedēļā) sākotnējais līmenis. Dispersijas novērtējums ir balstīts uz nestrukturētu kovariācijas matricu ārstēšanas grupas ietvaros. Stratifikācijas faktors: iknedēļas PA tilpuma nepieciešamība < 12 l/nedēļā un ≥ 12 l/nedēļā.

1. Attēls. EASE-1 – PA tilpuma (l/nedēļā) izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli atbilstoši vizītei – ārstēšanas stratēģijas
novērtējamais rādītājs – primārā statistiskā analīze (MI CR)

Pētījums EASE-2
Ilgtermiņa klīniskais drošums un efektivitāte tiek vērtēti 114 pacientiem ar ĪZS (96 pacientiem, kuri pabeidza EASE-1 pētījumu, un 18 pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu un tika randomizēti tieši EASE-2 pētījumā).

EASE-1 pētījuma rezultāti tika apstiprināti, 6 mēnešu laikā glepaglutīda 10 mg DN grupā panākot PA tilpuma samazinājumu par -5,4 l/nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Samazinājumi

saglabājās līdz 2 gadiem, un 28 pacientiem, kuri pabeidza 2 gadus ilgu ārstēšanu ar glepaglutīdu 10 mg DN, vidējais PA tilpuma samazinājums bija 6,4 l/nedēļā.

PA samazinājums par ≥ 1 dienu nedēļā tika novērots 61,7 % pacientu, kuri 6 mēnešus tika ārstēti ar glepaglutīdu 10 mg DN, 60,0 % pacientu pēc 12 mēnešiem un 67,9 % pacientu pēc 24 mēnešiem.

Glepaglutīda 10 mg DN ārstēšanas grupā 74,5 % pacientu pēc 6 mēnešiem, 85,7 % pacientu pēc 12 mēnešiem un 92,9 % pacientu pēc 24 mēnešiem tika konstatēts iknedēļas PA tilpuma samazinājums par vismaz 20 % salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Zeydovio vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās īsās zarnas sindroma ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc glepaglutīda subkutānas injekcijas laiks līdz maksimālajai iedarbībai VN un DN lietošanas gadījumā bija attiecīgi 4–36 stundas un 4–24 stundas. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc 2–3 nedēļu ilgas ārstēšanas ar glepaglutīdu.

Maksimālā iedarbība pacientiem ar ĪZS pēc ilgstošas ārstēšanas ar glepaglutīdu 10 mg DN līdz 4,5 gadiem bija 4731 pmol/l (C_{max} ģeometriskais vidējais ar diapazonu [1755; 13 510]), savukārt maksimālā glepaglutīda deva 96 mg, kas veselam pacientam tika ievadīta vienas devas veidā, izraisīja maksimālo iedarbību 73 677 pmol/l (C_{max} ģeometriskais vidējais ar diapazonu [42 934; 155 908]). Lielākas devas un iedarbības nav pētītas.

Glepaglutīds tiek plaši metabolizēts zemādas depo, tādējādi pēc subkutānas injekcijas sākotnējo zāļu absolūtā biopieejamība ir zema (0,5 %). No depo izdalās ievērojams aktīvo metabolītu M1 un M2 daudzums, un pēc līdzsvara koncentrācijas sasniegšanas nedēļas kumulatīvā M1 un M2 iedarbība ($AUC_{0\text{-}168h}$), lietojot DN, attiecīgi 1,8 un 21 reizi pārsniedz sākotnējā savienojuma iedarbību. Tādējādi glepaglutīda farmakoloģiski nozīmīgā biopieejamība ir ievērojami lielāka nekā sākotnējā savienojuma absolūtā biopieejamība.

Kopējā glepaglutīda akumulācijas koeficients, lietojot DN, ir aptuveni 1,7. Antivielām pret glepaglutīdu ir nenozīmīga ietekme uz šo koeficientu.

Izkliede

Pēc intravenozas injekcijas sākotnējo zāļu līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpums (V_{SS}) ir 14,0 l. Līdzīgi zemi izkliedes tilpumi tika novēroti pēc sākotnējo zāļu, M1 un M2 intravenozas injekcijas, kas liecina par izkliedi ekstracelulārajā telpā (pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem).

Biotransformācija

Pēc glepaglutīda subkutānas injekcijas aktīvie metabolīti veidojas karboksiterminālā proteolītiskās noārdīšanās ceļā. Ar kopējo glepaglutīdu saprot sākotnējās zāles, M1 un M2. Visi metabolīti *in vitro* ir spēcīgi GLP-2 agonisti.

Glepaglutīds, M1 un M2 tālāk ar kataboliskajiem ceļiem tiek metabolizēti par maziem peptīdiem, kas savukārt tālāk tiek metabolizēti par brīvām aminoskābēm.

Eliminācija

Galvenais eliminācijas ceļš ir proteolītiskais metabolisms.

Tiek lēsts, ka glepaglutīda 10 mg efektīvais eliminācijas pusperiods, lietojot to subkutāni DN pacientiem ar ĪZS, ir aptuveni 70 stundas.

Pēc intravenozas devas ievadīšanas veseliem pacientiem sākotnējo zāļu glepaglutīda klīrenss bija 5,72 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Veseliem pētījuma dalībniekiem kopējā glepaglutīda iedarbība (AUC) pēc vienreizēju devu ievadīšanas līdz 24 mg palielinājās proporcionāli devai, bet līdzsvara koncentrācijā pēc lietošanas vienu reizi nedēļā devu diapazonā no 5 līdz 10 mg – proporcionāli devai.

Farmakokinētika apakšgrupās

Pamatojoties uz novērotajiem datiem un populācijas farmakokinētikas (FK) analīzi, vecums (pētītais diapazons 18–82 gadi), dzimums, ķermeņa masa (pētītais diapazons 42,4–107 kg), rase un nieru darbības traucējumi (viegli, vidēji smagi vai smagi traucējumi) klīniski nozīmīgi neietekmē farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

1. fāzes pētījumā tika pētīta nieru darbības traucējumu ietekme uz glepaglutīda farmakokinētiku pēc glepaglutīda 10 mg subkutānas ievadīšanas. Smagi nieru darbības traucējumi/nieru slimība terminālā stadijā klīniski nozīmīgi neietekmēja glepaglutīda farmakokinētiku. Skatīt 4.2. apakšpunktu.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem klīniski nozīmīgas glepaglutīda farmakokinētikas izmaiņas nav novērotas. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir pieejami ierobežoti dati. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Skatīt 4.2. punktu.

Zāļu mijiedarbība

In vitro pētījumos nav konstatēts, ka glepaglutīds varētu inhibēt vai inducēt CYP450 enzīmus, kā arī nav konstatēts, ka tas varētu inhibēt cilvēka zāļu transporta proteīnus.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumi tika veikti žurkām un pelēm. Pelēm glepaglutīds neizraisīja neoplastisku veidojumu augšanu kuņģa un zarnu traktā. Žurkām divpadsmitpirkstu zarnā adenoma un adenokarcinoma tika novērotas, sākot ar mazāko devu – 0,2 mg/kg/dienā, kas atbilda iedarbības līmenim, kas vismaz 4 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam.

Žurku tēviņiem un pelēm visu devu līmeņu gadījumā injekcijas vietās tika konstatētas fibrosarkomas, un tiek uzskatīts, ka tās ir grauzēju reakcija uz hronisku audu kairinājumu un iekaisumu. Šie audzēji netika novēroti mātītēm un, visticamāk, tiem ir ierobežota nozīme cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
Mannīts
L-arginīns (pH līmeņa pielāgošanai)
Etiķskābe (pH līmeņa pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt. Sargāt no saskares ar dzesēšanas elementu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml šķīduma stikla (I klases stikls) pilnšļircē ar pievienotu 29.izmēra nerūsējošā tērauda adatu, stingru adatas aizsargu (polipropilēns) un gumijas virzuli (brombutilkaučuks).

Pilnšļirce ir ievietota vienreizlietojamā pildspalvveida pilnšļircē, kas izgatavota no polikarbonāta (PK), polioksimetilēna (POM) un akrilnitrila-butadiēna-stirola (ABS).

Iepakojuma lielums: 1 pildspalvveida pilnšļirce.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rīkošanās ar zālēm

Vienas devas pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta lietošanai tikai vienai personai.

Zeydovio nedrīkst lietot, ja šķīdums nav dzidrs, bezkrāsains un bez redzamām daļiņām.

Zeydovio nedrīkst lietot, ja zāles ir sasalušas.

Rūpīgi jāievēro "Lietošanas norādījumi", kas sniegti lietošanas instrukcijas beigās.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
DK-2860 Søborg
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2075/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dānija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zeydovio 10 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
glepaglutidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 10 mg glepaglutīda (acetāta veidā) 0,5 ml šķīdumā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, mannīts, L-arginīns, etiķskābe, ūdens injekcijām.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
1 pildspalvveida pilnšļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt. Sargāt no saskares ar dzesēšanas elementu.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2075/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zeydovio

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMS – PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zeydovio 10 mg injekcijām
glepaglutidum
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

Zealand Pharma A/S

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zeydovio 10 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
glepaglutidum

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zeydovio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zeydovio lietošanas
3. Kā lietot Zeydovio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zeydovio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zeydovio un kādam nolūkam to lieto

Zeydovio satur aktīvo vielu glepaglutīdu. To lieto pieaugušo ar īsās zarnas sindromu (ĪZS) ārstēšanai. ĪZS ir stāvoklis, kas rodas, ja operācijas vai slimības dēļ cilvēkam ir zaudēta nozīmīga tievās zarnas daļa. Tā kā tievā zarna ir atbildīga par uzturvielu, šķidruma un vitamīnu uzsūkšanu no pārtikas, mazāks tievās zarnas garums nozīmē, ka organisms nevar uzņemt pietiekamu daudzumu tam nepieciešamo vielu.

Zeydovio aktīvā viela glepaglutīds ir izstrādāta tā, lai atdarinātu organismā esošu hormonu — glikagonam līdzīgo peptīdu-2 (GLP-2), kas palīdz uzturēt zarnu veselību. Tas palīdz zarnām uzsūkt uzturvielas un šķidrumu no pārtikas un dzērieniem.

2. Kas Jums jāzina pirms Zeydovio lietošanas

Nelietojiet Zeydovio šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret glepaglutīdu vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (uzskaitītas 6. punktā);
- ja Jums ir vēzis vai ir aizdomas par vēzi;
- ja Jums pēdējo 5 gadu laikā ir bijis vēzis kuņģa un zarnu traktā (orgānu kopums, kas sagremo pārtiku, uzsūc uzturvielas un izvada no organisma atkritumvielas). Tas ietver vēzi, kas skar aknas, žultspūsli, žultsvadus vai aizkuņģa dziedzeri.

Nelietojiet Zeydovio, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms Zeydovio lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Zeydovio lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja Jums ir stipri samazināta aknu darbība;

- ja Jums ir sirds vai asinsvadu slimība (kardiovaskulāra slimība), piemēram, paaugstināts asinsspiediens (hipertensija) vai vāja sirds (sirds mazspēja). Šo stāvokļu pazīmes var būt pēkšņs ķermeņa masas pieaugums, sejas vai potīšu pietūkums, elpas trūkums (aizdusa).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai neesat pārliecināts, pirms Zeydovio lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Ārsts ņems vērā šos faktorus, parakstot šīs zāles.

Medicīniskās pārbaudes pirms ārstēšanas ar Zeydovio un tās laikā

Kuņģa, tievās zarnas un resnās zarnas iekšpusē var veidoties polipi. Lai noskaidrotu, vai Jums ir polipi, Jūs pārbauda, veicot kuņģa un zarnu endoskopiju.

Pirms Zeydovio lietošanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs, vai Jums kuņģī, tievajā zarnā un resnajā zarnā nav polipu. Ja tiks atrasti polipi, tie tiks izņemti.

Ieteicams, lai ārsts šīs pārbaudes veiktu reizi gadā pirmajos divos gados pēc ārstēšanas ar Zeydovio uzsākšanas un pēc tam vismaz ik pēc pieciem gadiem.

Ja polipā tiks atrasts vēzis, ārsts Jums ieteiks pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Zarnu sašaurināšanās un/vai obstrukcija: Lietojot glepaglutīdu ir ziņots par zarnu sašaurināšanos un/vai obstrukciju. Ja Jums attīstās zarnu sašaurināšanās vai obstrukcija, ārsts lūgs Jums uz laiku pārtraukt Zeydovio lietošanu. Kad problēma būs atrisināta, Jūs varēsiet atsākt zāļu lietošanu, ja ārsts to uzskatīs par piemērotu. Ja zarnu sašaurinājums vai obstrukcija atkārtosies, ārstam būs jāizvērtē, vai ārstēšanu ar Zeydovio var turpināt.

Žultspūšļa un žultsvadu slimības: Pacientiem, kuri lieto zāles no tās pašas zāļu grupas kā Zeydovio, ir novērots žultspūšļa iekaisums, žultsvadu iekaisums un žultsakmeņi. Ārsts uzraudzīs Jūsu aknu un žultspūšļa darbību. Ja tiks konstatētas kādas satraucošas izmaiņas, ārsts var nozīmēt žultspūšļa un/vai žultsvadu izmeklēšanu un izvērtēs, vai ārstēšanu ar Zeydovio var turpināt.

Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts): Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Zeydovio, ir ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) gadījumiem. Ja Jums attīstās pankreatīts, ārsts izlems, vai Jums jāturpina ārstēšana ar Zeydovio.

Ķermeņa šķidrumi un elektrolīti

Ārsts uzraudzīs Jūsu ķermeņa šķidruma daudzumu un elektrolītu līmeni, īpaši ārstēšanas ar Zeydovio uzsākšanas un pārtraukšanas laikā. Tas ir tāpēc, ka līdzsvara traucējumi var izraisīt šķidruma pārslodzi (kad organismā ir vairāk šķidruma, nekā tas spēj pārstrādāt) vai dehidratāciju (kad organismā trūkst šķidruma).

Ja Jums ir sirds slimība (piemēram, sirds mazspēja vai paaugstināts asinsspiediens), ārsts uzraudzīs, vai Jums nerodas šķidruma uzkrāšanās pazīmes organismā. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja novērojat pēkšņu ķermeņa masas pieaugumu, sejas vai potīšu pietūkumu un/vai apgrūtinātu elpošanu. Ja šķidruma uzkrāšanās kļūst par problēmu, var būt nepieciešams pielāgot Jūsu infūziju (intravenozo atbalstu).

Jūsu infūziju (intravenozo atbalstu) ir pakāpeniski jāsamazina, un to nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var palielināt dehidratācijas risku. Dehidratācija var izraisīt akūtas nieru problēmas. Sazinieties ar ārstu, ja novērojat dehidratācijas simptomus, tostarp stipras slāpes, reiboni vai viegluma sajūtu galvā, sausumu mutē, kā arī ja urinējat retāk vai urīns ir tumšāks nekā parasti. Var būt nepieciešams pielāgot Jūsu infūziju (intravenozo atbalstu).

Citas pārbaudes

Ārsts īpaši rūpīgi uzraudzīs:

- Jūsu zarnu darbību;
- vai Jums nerodas pazīmes, kas liecina par problēmām ar aknām, žultspūsli, žultsvadiem un aizkuņģa dziedzeri.

Ja ārsts konstatēs būtiskas izmaiņas, var būt nepieciešamas papildu pārbaudes, lai izlemtu, vai Jums jāturpina ārstēšana ar Zeydovio.

Bērni un pusaudži
Zeydovio nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šajā vecuma grupā tas nav pētīts.

Citas zāles un Zeydovio
Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Zeydovio var palielināt citu zāļu uzsūkšanos no zarnām, īpaši tādu zāļu uzsūkšanos, kurām ir neliela atšķirība starp drošo un kaitīgo devu. Ārstam var būt nepieciešams mainīt citu Jūsu lietoto zāļu devu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ieteicams izvairīties no Zeydovio lietošanas.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Zeydovio neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Zeydovio

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Ārstēšanu Jums uzsāks ārsts, kuram ir pieredze īsās zarnas sindroma ārstēšanā.

Ieteicamā Zeydovio deva ir 10 mg divas reizes nedēļā, ievērojot 3–4 dienu intervālu starp devām.

Zeydovio ir pieejams kā vienreizējas devas pildspalvveida pilnšļirce.

- Ievadiet savu 10 mg Zeydovio devu zem ādas (subkutānas injekcijas veidā) vēdera apvidū (vēderā) vai augšstilbos.
- Neievadiet Zeydovio vēnā vai muskulī.
- Katru reizi, kad lietojat Zeydovio, izvēlieties citu injekcijas vietu nekā iepriekšējā reizē.
- Nedodiet savu pildspalvveida pilnšļirci lietošanai citām personām.

Pirms pildspalvveida pilnšļirces lietošanas rūpīgi izlasiet un ievērojiet "Lietošanas norādījumus", kas iekļauti šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis Zeydovio vairāk, nekā noteikts
Ja esat injicējis Zeydovio vairāk, nekā noteikts, sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Zeydovio
Ja esat izlaidis devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties. Nākamo devu ievadiet, kā sākotnēji plānots. Neievadiet 2 devas vienā dienā.

Ja pārtraucat lietot Zeydovio
Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, cik ārsts Jums ir parakstījis. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu, jo pēkšņa lietošanas pārtraukšana var izraisīt šķidruma līdzsvara izmaiņas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības
Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja novērojat kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām:

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)
- Alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība). Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas kāds no turpmāk minētajiem simptomiem: pēkšņi apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums; pietūkums (sejā, lūpās, mēlē vai rīklē); spiedoša sajūta rīklē vai apgrūtināta rīšana; smagi izsitumi, nātrene vai nieze, īpaši, ja tie ir plaši izplatīti; reibonis; ģībonis vai kolapss; paātrināta vai neregulāra sirdsdarbība. Šie simptomi var apdraudēt dzīvību un prasa tūlītēju ārstēšanu.
- Zarnu stenoze un/vai obstrukcija (zarnu sašaurināšanās un/vai nosprostojums). Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas tādi simptomi kā stipras sāpes vēderā, vemšana, krampji, vēdera vai apvidus ap stomu pietūkums un aizcietējums;
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts). Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas stipras sāpes vēdera augšdaļā, slikta dūša, vemšana, sāpes, kas pastiprinās pēc ēšanas, un drudzis;
- Samazināta žults plūsma no žultspūšļa un/vai žultspūšļa iekaisums (holecistīts). Sazinieties ar ārstu vai neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas tādi simptomi kā ādas un acu baltumu dzelte, nieze, tumšas krāsas urīns un gaišas krāsas izkārnījumi vai sāpes vēdera augšējā labajā pusē vai vēdera vidusdaļā;

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)
- Žultsvadu infekcija vai iekaisums (holangīts). Sazinieties ar ārstu vai neatliekamās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas drudzis un drebuļi, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, ādas vai acu baltumu dzelte, tumšs urīns un gaišas vai mālainas krāsas izkārnījumi, slikta dūša vai vemšana, izteikts vājums vai ļoti slikta pašsajūta.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
- Šķidruma aizture/šķidruma pārslodze;
- Vemšana
- Sāpes vēdera apvidū (vēderā);
- Vēdera uzpūšanās (vēdera izplēšanās);
- Slikta dūša (nelabums);
- Apsārtums, sāpes vai pietūkums injekcijas vietā;
- Stomas (mākslīgi izveidota atvere atkritumvielu izvadīšanai) komplikācijas, sāpes stomas vietā, stomas pietūkums, apsārtums un stomas čūla.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)
- Polipi (mazi, patoloģiski izaugumi) resnajā zarnā (kolorektāli polipi)
- Polipi kuņģī
- Aizcietējums

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)
- Polipi tievās zarnas sākumdaļā (divpadsmitpirkstu zarnā)

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zeydovio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes iepakojuma un pildspalvveida pilnšļirces marķējuma aiz apzīmējuma "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.
Nesasaldēt. Sargāt no saskares ar dzesēšanas elementu.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums nav dzidrs, bezkrāsains un bez redzamām daļiņām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Izmetiet visu izlietoto pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu izmešanai paredzētā konteinerā.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zeydovio satur
Aktīvā viela ir glepaglutīds (acetāta sāls veidā). Katra vienas devas pildspalvveida pilnšļirce satur 10 mg glepaglutīda (acetāta sāls veidā) 0,5 ml šķīdumā.
Citas sastāvdaļas ir: L-histidīns, mannīts, L-arginīns, etiķskābe un ūdens injekcijām.

Zeydovio ārējais izskats un iepakojums
Zeydovio ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Katra pilnšļirce satur 0,5 ml šķīduma stikla (I klases stikls) šļircē ar pievienotu 29. izmēra nerūsējošā tērauda adatu, stingru adatas aizsargu (polipropilēns) un gumijas virzuli (brombutilkaučuks).

Pilnšļirce ir ievietota vienreizlietojamā pildspalvveida pilnšļircē, kas izgatavota no polikarbonāta (PK), polioksimetilēna (POM) un akrilnitrila-butadiēna-stirola (ABS).

Iepakojuma lielums: 1 pildspalvveida pilnšļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dānija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Zeydovio 10 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
glepaglutidum

Pirms pildspalvveida pilnšļirces lietošanas izlasiet šos norādījumus. Injekcijas laikā rūpīgi ievērojiet norādījumus.

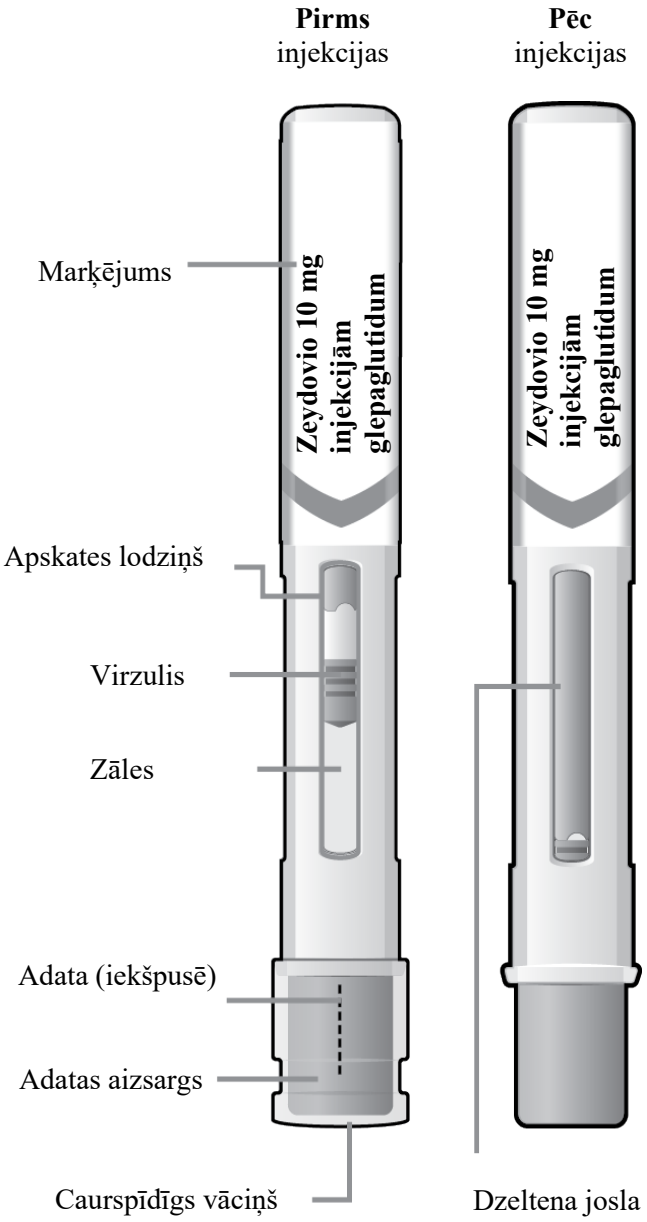
Katrā Zeydovio pildspalvveida pilnšļircē ir viena 10 mg glepaglutīda deva, un tā jāievada zem ādas (subkutānas injekcijas veidā).

Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai, un to nedrīkst izmantot atkārtoti.

Pildspalvveida pilnšļircei ir apskates lodziņš, lai pārbaudītu zāles un uzraudzītu injekcijas norisi.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pildspalvveida pilnšļirces daļas



Pēc injekcijas dzeltenā josla aizpildīs apskates lodziņu. Adatas aizsargs noslīdēs uz leju pāri adatai un nofiksēsies.

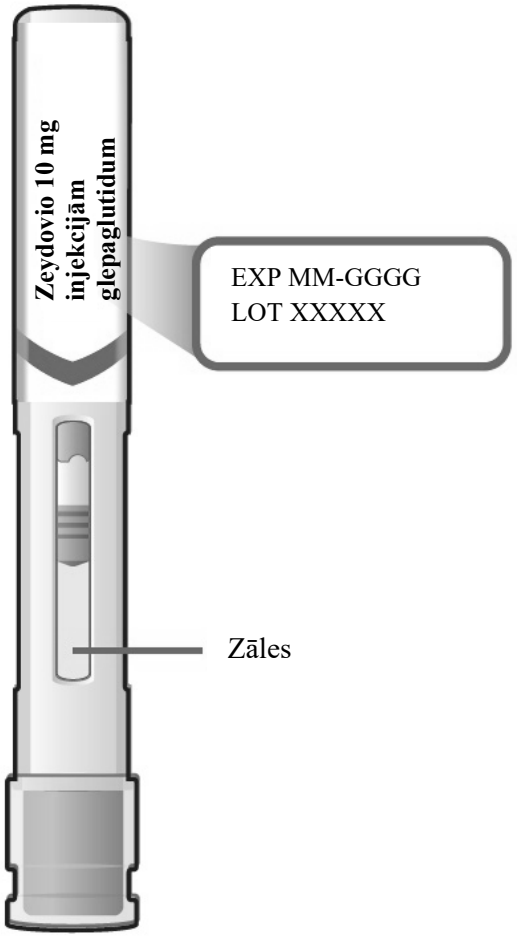
Svarīga informācija

- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.
- **Nekad nedodiet** savu pildspalvveida pilnšļirci lietošanai citām personām.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja:
  - trūkst caurspīdīgā vāciņa vai tas nav stingri piestiprināts;
  - pildspalvveida pilnšļirce šķiet bojāta;
  - ir beidzies derīguma termiņš (EXP) (norādīts uz marķējuma un kartona iepakojuma).
- **Nenoņemiet** caurspīdīgo vāciņu līdz injekcijas veikšanai.

Uzglabāšana

Skatīt lietošanas instrukcijas 5. punktu "Kā uzglabāt Zeydovio".

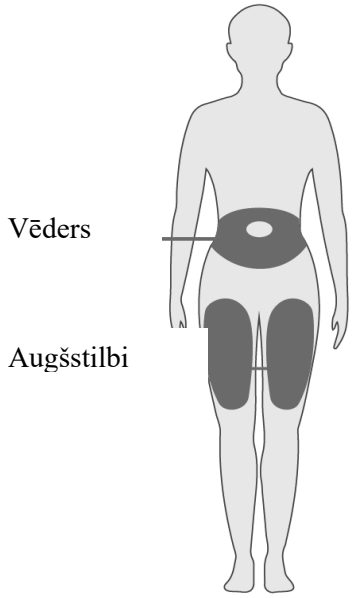
Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Injekcijas sagatavošana	
1. Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci, lai pārliecinātos, ka: ✓ zāļu nosaukums ir pareizs; ✓ šķīdums ir dzidrs un NESATUR daļiņas (gaisa burbuļi ir normāli); ✓ derīguma termiņš (EXP) NAV beidzies; ✓ nav nekādu bojājumu pazīmju.	

2. Izvēlieties un notīriet injekcijas vietu

a. Izvēlieties injekcijas vietu augšstilbos vai vēderā (vismaz 5 cm attālumā no nabas). Izvēlieties citu injekcijas vietu nekā iepriekšējā reizē.

Neievadiet zāles vietās, kur āda ir jutīga, ar zilumiem, apsārtusi, sacietējusi, ar rētām vai strijām.
Neievadiet zāles caur apģērbu.



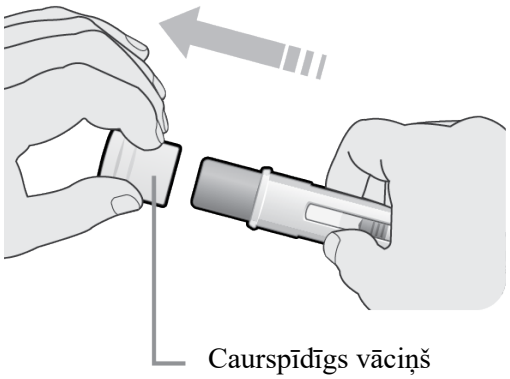
b. Noņemiet apģērbu, kas nosedz injekcijas vietu, lai atsegtu ādu.

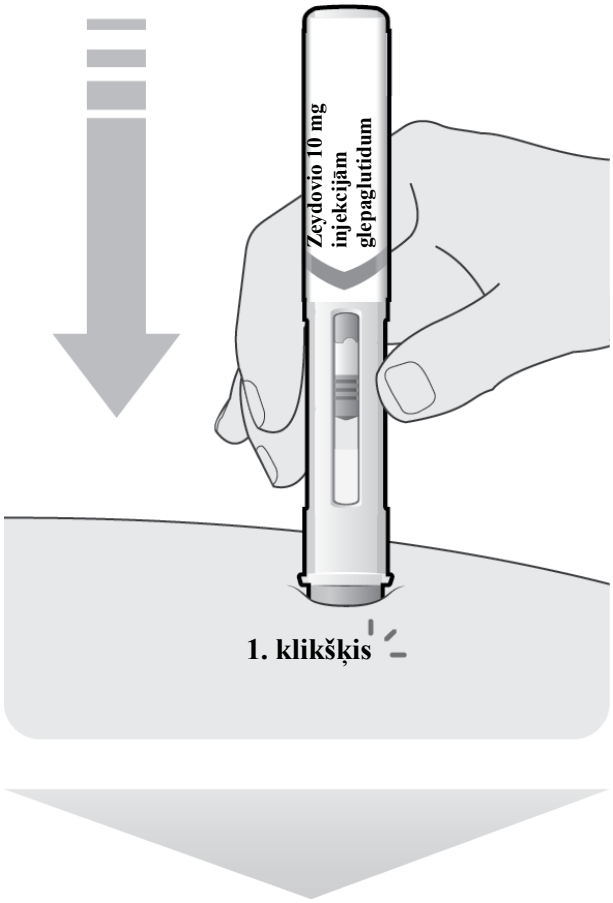
c. Notīriet injekcijas vietu atbilstoši ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumiem.

3. Noņemiet caurspīdīgo vāciņu

Novelciet caurspīdīgo vāciņu taisni nost no pildspalvveida pilnšļirces.
Pēc noņemšanas vāciņu nedrīkst uzlikt atpakaļ.

Lai izvairītos no adatas dūriena radītas traumas, **nepieskarieties** adatas aizsargam.

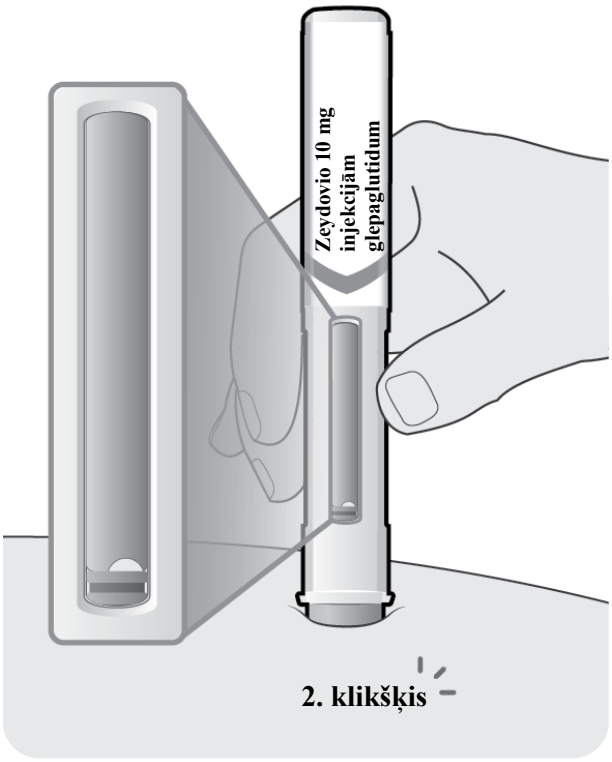


Injekcijas veikšana	
4. Veiciet injekciju (tas aizņem 5–10 sekundes) a. Spiediet pildspalvveida pilnšļirci taisni uz leju un turiet to piespiestu ādai, līdz adatas aizsargs vairs nav redzams. Varat sadzirdēt klikšķi.	

b. Turiet pildspalvveida pilnšļirci piespiestu, līdz dzeltenā josla aizpilda apskates lodziņu. Pārliecinieties, ka dzeltenā josla vairs nekustas.

Varat sadzirdēt otru klikšķi.

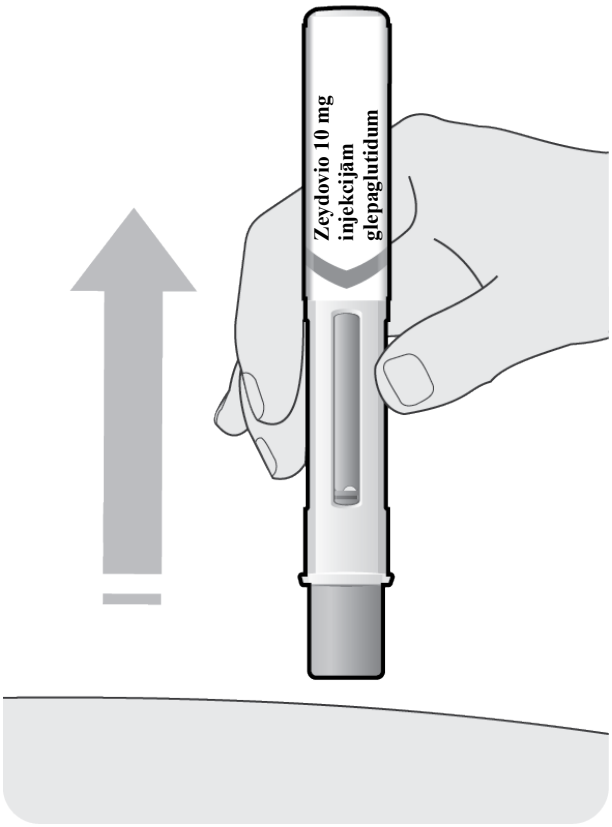
Injekcijas laikā **nekustiniet** pildspalvveida pilnšļirci, negrieziet to un nemainiet tā leņķi.



c. Lēnām paceliet pildspalvveida pilnšļirci taisni uz augšu, prom no ādas. Pēc pacelšanas adatas aizsargs noslīdēs uz leju pāri adatai un nofiksēsies.

Nenoņemiet pildspalvveida pilnšļirci, kamēr nav ievadīta visa deva.

Nemēģiniet atkārtoti uzlikt caurspīdīgo vāciņu.



Izlietotās pildspalvveida pilnšļirces izmešana	
Cita informācija Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Izmetiet visu izlietoto pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu izmešanai paredzētā konteinerā.	